Aus der Kinderklinik II der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. E. Schmidt

Thrombozytenaggregation und Malonyldialdehyd-Produktion von Thrombozyten unter dem Einfluß des Lysinsalzes der Azetylsalizylsäure (ASPISOL (R)).

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

SPYROS RAMMOS

~~1982~~
1983

UNIV.
LIBRARY
UTAH

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543926_0085

Aus der Kinderklinik II der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. E. Schmidt

Thrombozytenaggregation und Malonyldialdehyd-Produktion von Thrombozyten unter dem Einfluß des Lysinsalzes der Azetylsalizylsäure (ASPISOL (R)).

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

SPYROS RAMMOS

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf.

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr.Brüster

Referent
gez.: Priv.-Doz.Dr.von Voß

Korreferent
gez.: Priv.-Doz.Dr.Körfer

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1 Problemstellung

2. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK

2.1 Auswahl der Probanden und Gewinnung der Untersuchungsproben

2.2 Kollektiverweiterung

2.3 Die kollagen-induzioerte Aggregation

2.4 Mikromethode zur Bestimmung der Malonyldialdehyd-Produktion von Thrombozyten.

2.5 Statistische Auswertung

3. ERGEBNISSE

3.1 Dosis und Zeitabhängigkeit der Aggregation und MDA-Produktion nach Aspisol R - Dauerinfusion

3.1.1. Probandengruppe I (Kontrolle)

3.1.2 Probandengruppe II (0.1 mg/kg/min. Aspisol (R)

3.1.3 Probandengruppe III (0.01 mg/kg/min. Aspisol (R)

3.3 Untergruppe (höhere Dosierung)

3.4 Langzeitmessung

4. DISKUSSION

4.1 Wirkungsmechanismus des Aspirins.
Das Verhalten der Thrombozyten und der Prostaglandinsynthese

4.2 Pharmakokinetik der Azetylsalizylsäure bei parenteraler Applikation des Lysinsalzes (ASPISOL (R)) der Azetylsalizylsäure (ASS)

4.3 Thrombozyten-Aggregation nach parenteraler applizierter Azetylsalizylsäure

4.4 Die Azetylsalizylsäure und die Malonyldialdehyd-Produktion von Thrombozyten

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. LITERATUR

1. EINLEITUNG

In der Kinderheilkunde wird Azetylsalizylsäure ebenso wie bei Erwachsenen als hochwirksames Analgetikum, Antipyretikum und Antiphlogistikum eingesetzt. Bei akuten rheumatischen Erkrankungen, besonders auch bei der rheumatischen Myokarditis ist es ein Mittel der Wahl. BOUNAMEUX und Mitarbeiter (10) berichteten im Jahre 1954 erstmals über den hemmenden Effekt der Azetylsalizylsäure auf die Thrombozyten-Adhäsivität. DOUTHAWAITE und Mitarbeiter (28) hatten bereits 1938 und QUICK (69a) im Jahre 1966 darauf hingewiesen, daß nach Applikation von Azetylsalizylsäure Blutungen aus dem Magen und Darmtrakt eintreten können, die als Beleg für die klinische Wirkung der Substanz auf das Gerinnungssystem angesehen werden mußten.

Neben einer Verlängerung der Blutungszeit nach oraler Einnahme dieser Substanz (69b) wurden im Rahmen einer Doppelblindstudie auch Hemmungseffekte auf die Thrombozyten-Aggregation beschrieben (96) und diese Beobachtung auf eine gehemmte ADP-Freisetzung aus den Thrombozyten zurückgeführt (11). Als feinerer Mechanismus dieses Vorganges wurde von PINCKARD und Mitarbeiter (68) angenommen, daß Azetylsalizylsäure zur Azetylierung von Albumin führt und damit Einfluß auf die Proteine an der Thrombozytenoberfläche nehmen kann.
Dadurch eröffnete sich in den letzten Jahren eine zusätzliche Indikation im Bereich der primären Hämostase für dieses Medikament.

Aufgrund der beschriebenen Hemmung der Thrombozyten-Aggregation nach Einnahme von Azetylsalizylsäure wurde das Medikament z.T. mit Erfolg bei der Thrombose-Prophylaxe (13,49a,49b,79,80,82a,82b,93) eingesetzt.
Dem widersprach jedoch eine Doppelblindstudie des MEDiCAL RESEARCH COUNCiL, die zeigte, daß durch dieses Medikament die Rate der thrombembolischen Komplikationen nach Operationen nicht signifikant vermindert werden konnte (57). BREDDIN und Mitarbeiter (12) sowie CLAGETT und Mitarbeiter (19) hielten diese Untersuchungsergebnisse für anfechtbar, weil die Dosierung der Azetylsalizylsäure wahrscheinlich zu niedrig gewesen sei. Diese Studie konnte durch einen weiteren Doppelblindversuch von ANDRASSY (3) bestätigt werden, der einen positiven Effekt auf das Offenhalten von sogenannten CIMINO-Fisteln bei Patienten beobachten konnte, die sich einer langdauernden Hämodialyse unterziehen mußten.

Neben diesem Einfluß auf die primäre Hämostase kann das Aspirin auch eine besondere Bedeutung bei der Verhütung von Vasospasmen und Thrombosen im Rahmen der arteriosklerotischen Erkrankungen der arteriellen Gefäße zukommen.
Nach neueren Untersuchungen spielen nämlich die Prostagladine und ihre Vorstufen eine wesentliche Rolle bei der Auslösung von Gefäßspasmen und Thrombosen (Abb. 9). So produzieren die Thrombozyten über die Prostagladine-Biosynthese aus Arachidonsäure Thromboxan-A2 (TXA2), die eine irreversible Thromboztenaggregation und die Freisetzung von Serotonin und ADP zur Folge haben. Umgekehrt bilden

Endothelzellen aus Arachidonsäure Prostacyclin. Geringe Prostacyclin-Konzentrationen binden sich an Thrombozytenrezeptoren und verhindern dadurch die Thrombozytenaggregation. Die Plättchenadhäsion wird dann erst mit hundertfach höherer Konzentration verhindert. Schon gebildete Thromben werden bis zu 3 Std. durch hohe Prostacyclin-Konzentrationen abgebaut (26).
Normalerweise besteht ein Gleichgewicht, das den Prostacyclinspiegel höher hält als den Thromboxan A2-Spiegel und dadurch Thromboxan und die Freisetzung vasoaktiver Substanzen aus Thrombozyten verhindert (TXA2-PGF2a-PGE2, siehe Abb. 9). Bei geschädigtem Gefäßendothel wird dieses Gleichgewicht durch unzureichende Bildung von Prostacyclin gestört, was zu erhöhter Thrombozytenaggregation und einem Überwiegen von Thromboxan A2 führt. Die entscheidende Möglichkeit, in dieses Gleichgewicht zugunsten der Prostacycline oder richtiger zuungunsten der Thromboxane einzugreifen, besteht durch Azetylsalizylsäure und andere aggregationshemmende Stoffe z.B. Antiphlogistika: Phenylbutazon, Aminophenazon,
Metamizol, Propyphenazon, Indometacin, Ibuprofen etc.

Eine langanhaltende Wirkung speziell an den Plättchen wird durch Azetylsalizylsäure erzielt. So hemmt Azetylsalizylsäure bereits in geringer Dosierung die Plättchen Cyclooxygenase, wobei vorwiegend über eine irreversible Azetylierung die Thrombozyten für den Rest der Plättchenlebensdauer in ihrer Funktion eingechränkt werden, da Plättchen ihre Cyclooxygenase nicht neu synthetisieren können.

Demgegenüber ist die Prostacyclin bildende Endothelzelle in der Lage, das Enzym nachzubilden, selbst wenn erheblich höhere Azetylsalizylsäure (ASS)-Dosen das Enzym gehemmt hatten.

Wenn Thromboxan A2 bzw. seine Vorstufen PGG2 und PGH2 zur Aggregation der Plättchen führen und höher konzentriert zur Freisetzung des Plättcheninhalts, der die weitere Aggregation anregt, so haben sie diese Wirkung mit anderen Stoffen wie Thrombin, Adrenalin, ADP und Kollagen gemeinsam. In allen genannten Fällen kommt es zur Erniedrigung des c-AMP-Gehalts der Plättchen. Daraus kann die praktisch wichtige Konsequenz abgeleitet werden, daß alle Maßnahmen, die c-AMP erhöhen, die Aggregationserscheinungen verringern. Die Zugabe von Stoffen wie Koffein, Theophyllin, Aminophyllin und Dipyridamol zu Hemmstoffen der Cyclooxygenase dient ebenfalls diesem Ziel (26).

Hier muß betont werden, daß die Azetylsalizylsäuredosis in diesen Kombinationen sehr klein gewählt werden muß.

NEBENWIRKUNGEN VON AZETYLSALIZYLSÄURE

Nicht unerwähnt bleiben darf, daß bei Anwendung von Nichtsteroid-Antiphlogistika, vor allem aber von der Azetylsalizylsäure erhebliche Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1) berichtet wurden.

Autoren	Art der Nebenwirkung
DUGGAN KALTWASSER	Magen-Darm-Blutungen
GIRALDO	Asthma
HALPERN	Allergie
PRESCOTT	Renale papilläre Nekrose
RAAFLAUB	Chronisch interstitielle Nephritis
KELLERMEYER	Hämolyse
THIEL SAHIDI	Thrombozytopenie
WESTRING	Anämie, Hämolyse, Katarakt und Krämpfe bei Glucose-6 Phosphat-dehydrogenase-Mangel
DAVID	Hypoglykämie
RUSSEL	Erhöhung der Serum-Transaminasen
ERIKSON	Teratogene Wirkung
COLLINS TURNER	Erhöhte perinatale Morbidität und Mortalität
BUCHANAN	Vergiftung im Kindesalter
BROWN	Vergiftungserscheinung mit ZNS-Beteiligung
WOODBURY MENON BELLET IATRIDIS	Veränderungen der plasmatischen Gerinnungsfaktoren

Tabelle I

Nebenwirkungen von Azetylsalizylsäure (94a)

Azetylsalizylsäure hat die unerwünschte Eigenschaft, in hohem Prozentsatz zu Erosionen in der Magenschleimhaut und zu Magengeschwüren zu führen. Die Häufigkeitsangaben bei oraler Gabe von Azetylsalizylsäure schwanken zwischen 20 und 90 %. Es ist eindeutig

geklärt, daß die Neigung zu Ulcera nicht über vermehrte Säureproduktion des Magens zustande kommt. Offenbar besitzt die Magen- und Darmschleimhaut Schutzfaktoren im wesentlichen in Form von Prostaglandinen und prostaglandinartigen Substanzen. Nach Gabe von Azetylsalizylsäure wird der Cytoprotektions-Mechanismus gestört.
Die Azetylsalizylsäure-Allergie, wozu auch das "Aspirin-Asthma" gehört, ist eine seltene Unverträglichkeit, die nicht über IgE-Antikörper vermittelt wird, aber familiär gehäuft vorkommt.
Neben einer Komplementaktivierung wird beim Entsteheungsmechanismus die vermehrte Bildung eines Leukotriens ("SRS-A"*), als Anaphylatoxin angenommen (siehe Abb. 10). " SRS-A" tritt vermehrt auf, da die Hauptmetabolisierung zu Prostaglandinen und HETE ** sowie der Abbau von "SRS-A" durch Azetylsalizylsäure hemmend beeinflußt werden.
Interessant für die Kinderheilkunde aber relativ selten ist, daß bei Neugeborenen von Müttern, die über längere Zeit während der Schwangerschaft azetylsalizylhaltige Medikamente eingenommen hatten, sich in gehäufter Anzahl Anämien, Hämorrhagien und eine erhöhte perinatale Mortalität fanden (21,91). Schädigende Einflüsse auf den Föten könnten auf die geringere Eliminationsrate zurückgeführt werden, die sich bei Neugeborenen noch nachweisen läßt.

---

*SRS-A = Slow reakting substance A=Anaphylaxie

** HETE = Hydroxy-Eicosa-tetraensäure.

Neben einer Verlängerung der Blutungszeit nach oraler Einnahme von Azetylsalizylsäure (94a), sowie der paradoxen Wirkung (O`GRADY und Mitarbeiter 62), wurden auch Hemmeffekte auf die Thrombozyten-Aggregation, MDA-Produktion und Thrombozyten Retention beschrieben.

1970 beschrieb STUART (85b) über Hemmeffekte der Kollagen induzierten Aggregation 15´ nach oraler Einnahme von 300 mg ASS über längere Zeit. 1975 wurde von STUART und Mitarbeiter (86b) über die Wirkung von Aspirin auf die Thrombozyten-Überlebenszeit durch die MDA-Produktion berichtet.

PATRONO und Mitarbeiter (67) beobachteten eine 98 % Hemmung der TXB2 eine Stunde nach oraler Gabe von 100 mg Aspirin. Nach der Publikation einer Dosis von 2 mg/kg alle 72 Std. genügt um eine TXB2 konstante Hemmung.

O´BRIEN (60b) beobachtete, daß nach Gabe von 3,4 mg/kg ASS Hemmeffekte auf die MDA-Produktion über längere Zeit zu erwarten sind. Nach Gabe von ca 5 mg/kg ASS wurde eine PGI2 Hemmung für kurze Zeit beschrieben. Eine Aggregationshemmung wurde über 48 Std. beobachtet nach oraler Applikation von 1,2 mg/kg ASS.

MASOTTI und Mitarbeiter (50) haben eine komplette Hemmung der MDA-Produkt on 2 Std. nach oraler Gabe von 2 mg/kg ASS gefunden. Bei Gabe von 3,5 mg/kg wurde zum gleichen Zeitpunkt eine PGI2-Hemmung von ca. 30 %, bei Gabe von 8 mg/kg ASS eine von 90 %, beschrieben. Die Normalisierung von PGI2 erfolgte 24 Std. später.

JAFARI und Mitarbeiter (37) beschreiben eine komplette PGE-Hemmung 2 Tage nach Gabe von 600 mg ASS. Die Normaliesierung erfolgt nach der Arbeit am 7. Tag.

COCKBILL und Mitarbeiter (20) haben die Normalisierung der Prostagladinsynthetase nach oraler Gabe von 300 mg ASS am 9. Tag beobachtet. BURCH und Mitarbeiter (17) beboachteten eine 89 % Hemmung der Cyclo-oxygenase über 2 Tage, nach einmaliger ASS-Gabe, wobei die Normalisierung zwichen 6 und 10 Tage erfolgte.
Die gleiche Gruppe fand eine dauernde über 50 % Enzym-Inaktivierung nach Gabe von 20 mg/ Tag ASS. Dies kam zur Übereinstimmung mit den Ergebnissen von BONEY und Mitarbeiter (7). ALI und Mitarbeiter (2) beschrieben eine 95 % Cyclooxygenase-Hemmung 45 Minuten nach Gabe von 650 mg ASS. Die Normalisierung erfolgt am 9. Tag.
Nach CATALANO und Mitarbeiter (18) wird nach Applikation von 600 mg ASS eine über 50 % MDA-Produktions-Hemmung beschrieben. Die TXB2 Hemmung wird nach der Publikation als längeranhaltend angegeben.

Bekanntlich gehört nach wie vor Azetylsalizylsäure zu den häufig wirkungsvollen eingesetzten, aber auch sehr umstrittenen Medikamenten.
So suchte man nach einer Applikationsform, die möglicherweise nicht zu den Blutungs-Symptomen im Magen-Darmtrakt führt (4). Mit der Einführung des Lysinsalzes der Azetylsalizylsäure (ASPISOL (R)) steht seit kurzem eine neue Applikationsform zur Verfügung, da die Azetylsalizylsäure in dieser Form intravenös und auch intramuskulär verabreicht werden kann.

Die Pharmakokinetik des Lysinsalzes der Säure kann fluorometrisch gemessen werden (23,61,98). Damit ergaben sich theoretisch Korrelationsmöglichkeiten der pharmakokinetischen Daten mit Thrombozyten-Aggre-gationsmessungen sowie der Bestimmung der Malonyldialdehyd-Produktion von Thrombozyten unter dem Einfluß von intravenös verabreichter Azetylsalizylsäure.

Azetylsalizylsäure führt zur Hemmung der Thrombozyten-Aggregation im in vitro Test, wobei der Hemmungsmechanismus noch weitgehend unbekannt ist; diese Aussage betrifft den Vorgang der Aggregation als solchen. Ob die Azetylierung von Membranproteinen (28,95) dieses Phänomen erklären kann, ist noch nicht eindeutig nachgewiesen.
In der klinichen Praxis nach Publikationen von KEENAN und Mitarbeiter (39), MALMSTEN und Mitarbeiter (52a), MONCADA und Mitarbeiter (59), STUART (86b) gewinnt ein weiterer wichtiger Thrombozytenfunktionstest -die Bestimmung der Malonyldialdehyd-Produktion von Thrombozyten - mehr und mehr an Bedeutung.

1.1 PROBLEMSTELLUNG

Seitdem STUART und Mit. (86b) über die Wirkung von Aspirin auf die Thrombozyten-Überlebenszeit durch die MDA-Produktion berichteten, sind weitere Untesuchungsmethoden entwickelt, die nicht nur die Überlebenszeit bestimmen, sondern auch die einzelnen Metaboliten der Thrombozyten Peroxidation sowie die Enzxyme (z.B. Cyclooxygenase), die bei der Prostaglandinsynthese eine Rolle spielen. Da aber die Untersuchungen von Prostaglandinen bzw. von Metaboliten und Enzymen bei der Prostaglandinsynthese sehr aufwendig sind ginge es um die Frage, ob Hemmeffekte nach Aspirin-Gabe durch einfache Tests abgelesen werden können.

Als einfach durchführbaren Test zum Nachweis des Hemmeffektes von ASS wurde die kollagen-induzierte Aggregation angegeben (95,99). Dieser Hemmeffekt läßt sich jedoch nur in den ersten Stunden nach Applikation von ASS nachweisen. Offenbar ist nach oraler Gabe die kollagen-induzierte Aggregation als Test nicht sensitiv genug, um über längere Zeit den Effekt der Azetylsalizylsäure auf die Aggregation zu kontrollieren (94a,60b). Es liegt nahe anzunehmen, daß die nach einigen Stunden eintreffende Normalisierung der Aggregation nach oraler Gabe von ASS auf die Neubildung funktionsfähiger Thrombozyten zurückzuführen ist.

Die Malonyldialdehyd-Produktion von Thrombozyten ist im Sinne einer indirekten Aussage über die Verfügbarkeit von Arachidonsäure und damit auch der Prostaglandin-Synthese von Thrombozyten gewählt, da es bekannt ist, daß Azetylsalizylsäure (ASS) die Prostaglandinsynthese über eine Blockierung der Phospholipase-A sowie Cyclooxygenasen hemmend beeinflußt.

Die vorliegende Untersuchung sollte das Verhalten der Thrombozyten unter dem Einfluß einer Azetylsalizylsäure-Dauerinfusion ASPISOL (R) überprüfen, wobei es um die Frage ging, bei welchen intravenösen applizierten Dosen von ASS in Form des Lysinsalzes der Azetylsalizylsäure sich Effekte bei der Untersuchung der Thrombin-induzierten Aggregation und der MDA-Produktion der Thrombozyten abgelesen werden können.
Da die Untersuchungen unmittelbar nach Entnahme der Proben erfolgte, konnte erwartet werden, daß durch die Messungen die Kinetik der Hemmung der Thrombozyten-Aggregation in vivo erfaßbar werden würde.

Zusätzlich konnten Erkenntnisse erwartet werden über die Veränderung der primären Hämostase, bei dieser Applikationsform des Medikamentes.

2.0 UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK

2.1 AUSWAHL DER PROBANDEN UND GEWINNUNG DER UNTERSUCHUNGSPROBEN

In den Jahren 1979 - 1980 wurden an der Universitäts-Kinderklinik 30 freiwillige Probanden untersucht. Es waren 19 Männer und 11 Frauen. Das Alter lag zwischen 20 und 30 Jahren (s.Tab. 1). Die Probanden waren keine Leistungssportler, sie hatten in den letzten 2 Wochen keine Infektionen durchgemacht und hatten insbesondere keine Medikamente zu sich genommen.

Das Kollektiv wurde in 3 Gruppen mit einer Untergruppe unterteilt.

Gruppe I (N = 30) = Kontrollgruppe *

Gruppe II (N = 10)

Dauerinfusion von ASPISOL(R) über 1 Stunde; 0,1 mg/kg/ Minute.

Gruppe III (N = 6)

Dauerinfusion von ASPISOL(R) über 1 Std. 0.01 mg / kg / Minute.

*Die Anzahl der Probanden deckt sich nicht mit der Anzahl der in einer Gruppe zusammengefaßten Population

2.2 KOLLEKTIVERWEITERUNG

Gruppe IV (Untergruppierung: hohe Dosis und Langzeitmessung)
An 2 freiwilligen Probanden wurde zur Überprüfung einer relativ hohen Dosis ASS eine Dauerinfusion über 1 Stunde von 0,2 mg/kg /Minute ASPISOL (R) vorgenommen.

Gruppe V (Untergruppierung: fortlaufende Messung)
Bei 2 weiteren Probanden wurden über 10 Tage lang nach einer 1-stündigen Dauerinfusion von 0,1 mg/ kg / Minute am ersten Tag an den darauffolgenden Tagen bis zum 9. Tag nach Beginn der Infusion täglich je einmal beide oben angeführten Meßparameter erhoben.

Die Probeentnahmen erfolgten durch Venenpunktion bei liegendem Punktionssystem in Plastikspritzen mit Natrium-Zitrat 3,8%ig,in einem Mischungsverhältnis von 9 : 1 zwischen Blut und Natrium-Zitrat.
Das Blut wurde grundsätzlich nur dann weiter verabreicht, wenn die Venenpunktion problemlos möglich und somit eine Aktivierung des Gerinnungssystems unwahrscheinlich war.

In den Gruppen II + III wurden die Proben vor der Infusion, 2 Minuten, 8 Minuten, 30 Minuten und 60 Minuten nach Beginn der Infusion abgenommen und sofort mit dem unten aufgeführten Testverfahren untersucht.
Die Gruppe III umfaßte 30 gesunde Personen, die in den letzten 2 Wochen keine azetylsalizylsäurehaltigen Medikamente eingenommen hatten. Bei ihnen wurde in einer venösen Probe sofort nach der Abnahme die Thrombozyten-Aggregation sowie die Malonyldialdehyd-Produktion gemessen.

2.3 DIE KOLLAGEN-INDUZIERTE THROMBOZYTEN-AGGREGATION

Zur Durchführung der Aggregationsmessung wurde plättchenreiches Plasma (PRP) durch Zentrifugation von Zitratblut (1 : 10 verdünnt) bei 128 g über 20 Minuten und plättchenarmes Plasma (PAP) bei 5000 g über 2 Minuten hergestellt. Die Thrombozyten wurden lichtmikroskopisch nach der Methode von FEISSLY und LÜDIN (31) gezählt.

Folgende Meßmethoden fanden Anwendung:

I Fotometrische Messung mit dem Turbidimeter nach BORN (8,9)

II Fotometrische Messung mit dem Magnetrührer nach BREDDIN und Mitarbeiter (14,15).

III Fotometrische Messung mit der rotierenden Scheibenküvette nach BREDDIN und Mitarbeiter (14,15).

Die einzelnen Meßmethoden unterscheiden sich durch die notwendige Plasmamenge, Umdrehungszahl des Rührers bzw. die Art der Küvette (83). Die Registrierung der Aggregation erfolgte bei der oben angegebenen Methode mit dem Universalaggregometer der Firma BRAUN-MELSUNGEN. Ein 2-Kanalschreiber der Firma KIPP und ZONEN Typ BD 9 registrierte fortlaufend den Meßvorgang der Aggregation (s.Abb. 1)

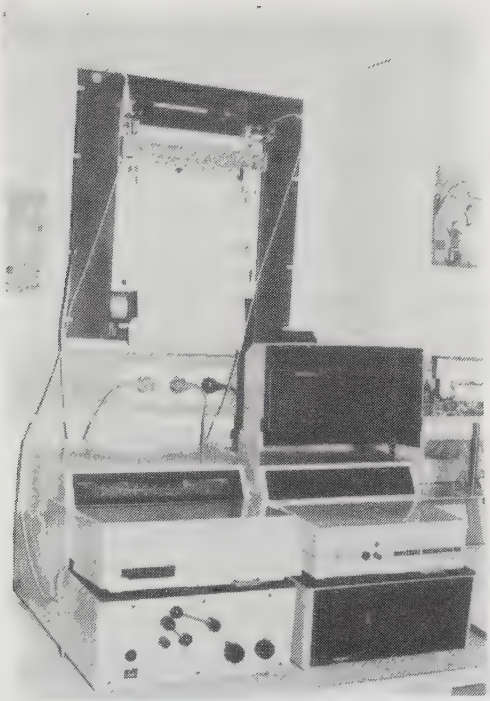

Abb. 1

Messeinrichtung zur Registrieung der Aggregation mit fortlaufender Registrierung auf 2-Kanal-Schreiber.

Folgendes Reagenz wurde bei der induzierten Aggregation verwendet:

Kollagen = KOLLAGEN-REAGENZ, HORMONCHEMIE.

Die Auswertung der Aggretationskurven geschah nach folgendem Verfahren:

Die Lichtdurchlässigkeit des plättchenarmen Plasmas (PAP) entsprach 100 %, die Lichtdurchlässigkeit des plättchenreichen Plasmas (PRP) vor Zugabe des Aggregationsauslösers wurde mit 0 % Transmission festgelegt.

Die Änderung der Transmission in Abhängigkeit von der Registrierungsdauer wurde entsprechend in Prozent angegeben.

Abb. 2

Typisches Beispiel einer kollagen-induzierten Thrombozyten-Aggregation Thrombozytenzahl in PRP/Mikroliter (ul) = 400.000 / ul.

2.4 MIKROMETHODE ZUR BESTIMMUNG DER MALONYLDIALDEHYD-PRODUKTION VON THROMBOZYTEN

Die von DAHLE und Mitarbeiter (24) sowie PLACER und Mitarbeiter (29) eingeführte spektralfotometrische Methode (56) in der Modifikation (=Mikromethode) nach von VOSS (94a,94d,94e) zur Messung der MDA Produktion von Thrombozyten wurde als spezifisch angesehen.

Methodisches Vorgehen bei der MDA-Messung

Folgende Reagenzien wurden für die Messung benötigt:

Phosphatpuffer (0,15 N, pH 7,4)

2-Thiobarbitursäure 0,53 %

Perchlorsäure 70 %

Thrombin (Hoffmann-La-Roche)

Die spektralfotometrische Messung erfolgte mit dem Spektralfotometer PM 4 der Firma CARL ZEISS (s.Abb. 3).

Abb. 3

Spektralfotometer PM6 zur Registrierung der Absorptionskoeffizient bei der MDA-Bestimmung.

Venös entnommenes Blut (1: 10 verdünnt mit 3,8%igem Natriumzitrat) wurde bei 22 Grad C und 128 g über 20 Minuten zentrifugiert. Das PRP wurde nach Thrombozytenzählung in je 0,5 ml Portionen geteilt.

Die 0,5 ml PRP-Proben wurden erneut bei 600 g über 20 Minuten zentrifugiert. Man erhielt hierdurch PAP und in jedem Röhrchen einen Thrombozytenpfropf. Das überstehende PAP wurde abgegossen.
Die Röhrchen wurden anschließend für 2 Minuten mit der Öffnung nach unten auf einen Tupfer gestellt, um dadurch noch restliches PAP zu entfernen.

Der Plättchenpfropf der ersten Probe (=Spontanwert) wurde dann mit 500 ul Phosphatpuffer inkubiert, wobei im Unterschied zu den Angaben von STUART und Mitarbeiter (80) der Plättchenpfropf vorsichtig von der Röhrchenwand gelöst wurde (94a,94d,94e).

Der Plättchenpfropf der zweiten Probe wurde mit 250 ul Phosphatpuffer und einer entsprechenden Thrombinmenge inkubiert und somit die MDA-Produktion nach Stimulation mit Thrombin untersucht (Thrombin wird mit 1,5 ml Phosphatpuffer gelöst).
Es wurde eine Thrombinkonzentration von 20 IE pro 2,0 ml Thrombozyten-Suspension verwendet. Die erste Probe verblieb ohne Stimulation und gab einen Anhalt über die spontane MDA-Produktion.

Die beiden Proben wurden nach Zugabe des jeweiligen Agens verschlossen und 60 Minuten bei 37 Grad inkubiert. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 500 ul 0,53%iger Thiobarbitursäure und sorgfältiger Durchmischung mit einem Schüttler unterbrochen. Thiobarbitursäure geht mit Malonyldialdehyd eine Komplexbildung ein. Die Thiobarbitursäure war in 2,3 % Perchlorsäure gelöst, wodurch es zusätzlich zu einer Eiweißfällung kommt.

Die Proben wurden anschließend 15 Minuten in kochendem Wasser erhitzt und nach Abkühlung bei 600 g über 15 Minuten zentrifugiert. Der chromogen gefärbte Überstand wurde bei 532 nm in Spektralfotometer gegen destilliertes Wasser gemessen. Der Meßwert entsprach der Extinktion für Malonyldialdehyd der Meßprobe.

Die Konzentration von MDA wurde nach folgender Formel berechnet:

$$C = \frac{E \text{ (Extinktion)}}{\text{Thrombozytenzahl } /\mu l \text{ PRP} \times 2 \times 1{,}37} \quad \frac{\text{nMol}}{10^9 \text{ Thrombozyten}} \qquad (94a, 94e)$$

2.5 STATISCHE AUSWERTUNG

Die Unterschiede der Meßwerte in den einzelnen Gruppen wurden nach dem student-t-Testverfahren und der Varianzanalyse auf Signifikanz überprüft. Dabei wurde so vorgegangen, daß in den Gruppen I + II mit dem jeweiligen "Vorwert" - vor ASS - verglichen wurde.
Zusätzlich brrückichtigte die "Varianananalyse " das Alter und Geschlecht der Probanden. Die Auswertung erfolgte mit einem Standard-Programm des Medizinisch-Statistischen Institutes des Rechenzentrums der Universität Düsseldorf.*

3.0 ERGEBNISSE

In den Jahren 1979 - 1980 wurden in der Universitäts-Kinderklinik II an 3 freiwilligen Probanden-Gruppen Untersuchungen zur primären Hämostase unter dem Einfluß von Azetylsalizylsäure als Dauerinfusion vorgenommen. Die Ergebnisse stellen sich wie folgt dar:
Aus den Tabellen 2 - 3 ist das "azetylsalzylatfreie " Verhalten der Thrombozyten anhand der bei den Meßparameter erfaßt
Mittelwert und Standardabweichung werden als Kontrollwert aufgefaßt

---

*Mit Unterstützung des Institutes für medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Düsseldorf, danke ich Herrn Dr.Wegener für die Beratung und Hilfe.

ANZAHL	Registrierungs-dauer(Minuten)	$\bar{X}$	s
30	nach 1'	30,0	± 12,1
	nach 2'	73,0	± 9,1
	nach 3'	78,1	± 6,1
	nach 4'	80,8	± 4,8
	nach 5'	82,0	± 4,2

Tabelle 3:

Thrombozyten-Aggregation in Prozent; Mittelwert und Standardabweichung als Kontrollwert aufgefaßt. (N=30 gesunde Erwachsene).

ANZAHL		$\bar{X}$	s
30	SPONTAN (Phosphat Puffer)	0,830	0,136
	THROMBIN 2 IE/ml PRP	1,257	0,178

Tabelle 4:

MDA-Produktion (nMol/ 10 (9) Thrombozyten); Mittelwert und Standardabweichung als Kontrollwert aufgefaßt. N=30,
gesunde Erwachsene.

3.1 DOSIS UND ZEITABHÄNGIGKEIT DER AGGREGATION UND MDA-PRODUKTION NACH ASPISOL (R) -DAUERINFUSION

3.1.1 Gruppe I (N=30)

In dieser Gruppe wurden 30 freiwillige Probanden als Kontrollgruppe zusammengefaßt (Tab. 2). Es waren ihnen in den letzten 2 Wochen keine azetylsalizylsäurehaltigen Medikamente verabreicht worden.

Nr	m/w	Kgr	Alter	Nr	m/w	Kgr	Alter
1	m	67	27	16	m	64	23
2	w	56	23	17	m	82	29
3	w	51	21	18	m	68	21
4	m	71	27	19	m	73	25
5	m	69	29	20	m	62	20
6	m	74	28	21	w	62	19
7	m	70	31	22	w	60	19
8	w	52	26	23	w	60	22
9	w	60	25	24	m	78	30
10	m	71	30	25	m	80	25
11	m	64	30	26	w	58	23
12	m	72	26	27	m	67	27
13	m	75	28	28	m	69	23
14	w	53	19	29	m	71	26
15	m	61	22	30	w	63	24

Tabelle 2:

Probanden Population, Geschlecht, Gewicht und Alter.

3.1.2 Gruppe II (N = 10)

Unter dem Einfluß einer 1-stündiger Dauerinfusion von ASPISOL (R) von 0,1 mg / kg / Minute (s.Tab. 5) wurde vor Beginn der Infusion und 2 Minuten, 8 Minuten, 30 Minuten, und 60 Minuten nach Beginn die Hemmung der Thrombozyten-Aggregation mittels des kollagen-induzierten Thrombozyten-Aggregationstests (s.Abb.1) und die Malonyldialdehyd-Produkion der Thrombozyten gemessen (s Abb.2).

ZEIT	bei 50 Kgr	bei 70 Kgr
1 Min.	5 mg	7 mg
2 Min.	10 mg	14 mg
8 Min.	40 mg	56 mg
30 Min.	150 mg	210 mg
60 Min	300 mg	420 mg

Tab. 5

Gesamt intravenös applizierte Menge von ASS (0.1mg/kg/min) zum Zeitpunkt der Blutabnahme bei 50 und 70 kg Erwachsenen.

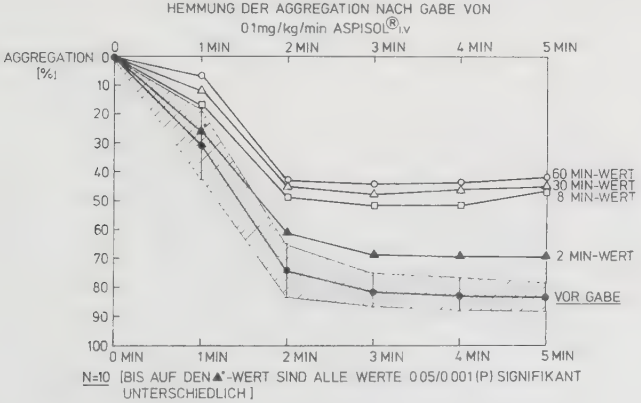

Abb. 1

Kollagen-induzierte Thrombozyten-Aggregation unter 0,1 mg / kg / Minute

ASPISOL (R).

Man erkennt einen Wirkungseintritt bereits nach 2 Minuten, wobei das Wirkungs-Optimum etwa bei ca. 30 Minuten bei nahezu allen Probanden erreicht wird. Der Effekt bleibt im wesentlichen während der gesamten Infusionszeit erhalten.

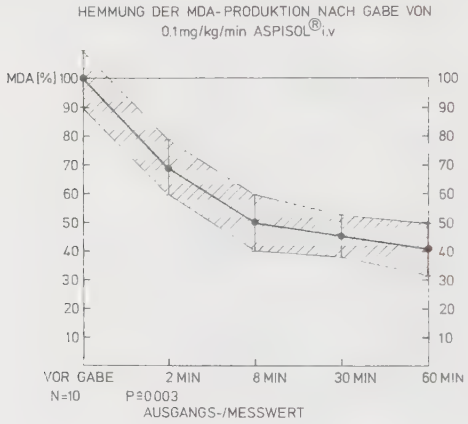

Abb. 2

MDA-Produktion unter dem Einfluß einer 0,1 mg / kg / Min. Dauerinfusion von ASPISOL (R).

3.1.3 Gruppe III (N=6)

Diese Gruppe bestand aus 6 freiwilligen Probanden, die über 1 Stunde eine ASPISOL (R)-Dauerinfusion von 0,01 mg / kg / Min. (s.Tab. 6) erhielt. Entsprechend der Gruppe I wurden ebenfalls vor Beginn der Infusion und 2 Minuten, 8 Minuten, 30 Minuten und 60 Minuten nach Beginn der Infusion die Meßparameter erhoben (s.Abb.: 3 + 4).

ZEIT	bei 50 Kgr	bei 70 Kgr
1 Min	0,5 mg	0,7 mg
2 Min.	1 mg	1,4 mg
8 Min.	4 mg	5,6 mg
30 Min.	15 mg	21 mg
60 Min.	30 mg	42 mg

Tab. 6

Gesamt intravenös applizierte Menge von ASS (0.01 mg/kg/min) zum Zeitpunkt der Blutabnahme bei 50 bzw. 70 kg Erwachsenen.

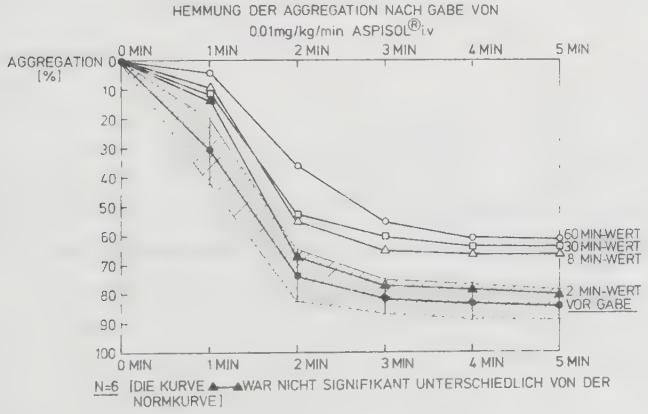

Abb. 3

Kollagen-induzierte Thrombozyten-Aggregation unter dem Einfluß von 0,01 mg / kg / Minute ASPISOL (R) -Dauerinfusion.

Es zeigte sich, daß ein ähnliches Verhalten der Meßparameter in der Zeit zu verzeichnen war, jedoch entsprechend der Dosis keine so ausgeprägten Abweichungen vom Ausgangswert.

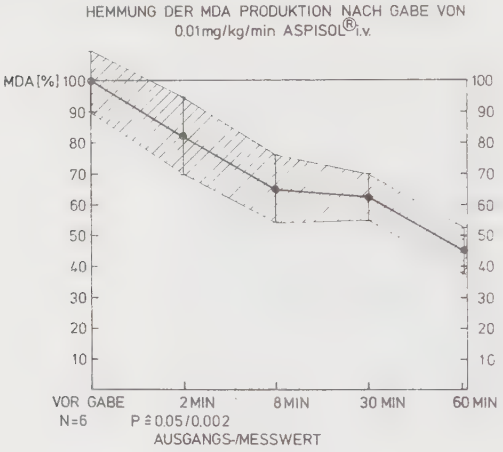

Abb. 4

Malonyl-(MDA-)-Produktion unter dem Einfluß von 0,01 mg / kg / Minute ASPISOL (R) -Dauerinfusion.

In beiden Gruppen bei allen Probanden und allen Blutabnahmen wurden die Meßparameter unmittelbar nach Probengewinnung erhoben. Damit sollte nahezu das in vivo - Verhalten der Thrombozyten unter dem Einfluß der ASPISOL (R)- Infusion beobachtbar gemacht werden.

3.3 UNTERGRUPPE (höhere Dosioerung)

In der Extragruppe I mit 2 Probanden zeigte sich unter dem Einfluß von einer ASPISOL (R)- Dauerinfusion von 0,2 mg / kg / Minute ein kongruentes Meßparameterverhalten gegenüber der Gruppe I und II, jedoch wurde dosisabhängig ein fraglich deutlicherer Effekt sichtbar.

Registrierungs-dauer in Min.	Vor ASS	nach Gabe von ASS			
		2'	8'	30'	60'
	X	X	X	X	X
nach 1'	30,0	20	25	17	15
= 2'	73,0	54	47	44	45
= 3'	78,1	74	68	52	52
= 4'	80,8	88	72	55	53
= 5'	82,0	90	81	5	54

Tablette 7:

Hemmung der Aggregation nach Gabe von 0,2 mg / kg / Min. ASPISOL (R) i.v. (N=2)

MDA PRODUKTION IN%				
vor	2 Min.	8 Min.	30 Min.	60 Min.
100%	30%	27%	29%	42%

Tabelle 8:

MDA-Produktion in Prozent nach Gabe von 0.2 mg / kg / min. ASPISOL (R) i.v.

3.4 LANGZEITMESSUNG

In der Extragruppe II wurde nach einer 1-stündigen Dauerinfusion von 0.1 mg / kg / Minute ASPISOL (R) sofort und an jedem der nächsten 10 darauffolgenden Tage einmal die Thrombozyten-Aggregation (s.Abb.5) und die MDA-Produktion (s.Tabelle 9) gemessen.

In der Abbildung 5 zeigt sich, daß die Wirkung erst am 5. Tag aufgehoben ist.

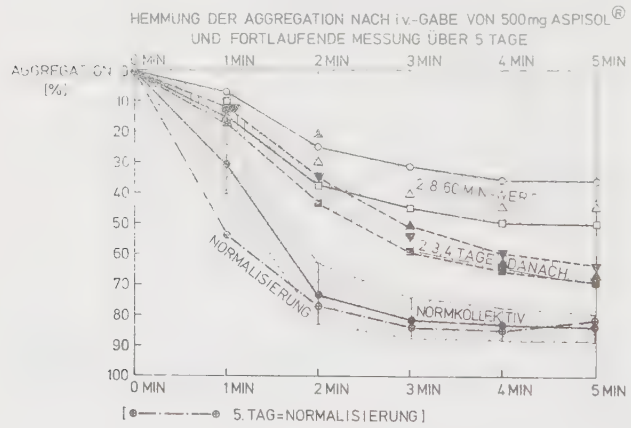

Abb.: 5

Kinetik-Beobachtung über 6 Tage nach einer 1-stündigen ASPISOL (R)-Dauerinfusion von 0,1 mg / kg / Minute mittels der Messung der kollagen-induzierten Thrombozyten-Aggregation.

MDA PRODUKTION IN %								
vor	nach 2'	nach 8'	nach 30'	nach 60'				
100%	30%	27%	29%	42%				
nach 1T.	2T.	3T.	4T.	5T.	6T.	7T.	8T.	9T.
38%	45%	51%	62%	65%	75	82%	90%	98%

Tabelle 9:

Kinetik-Beobachtung über 9 Tage nach einer 1-stündigen ASPISOL (R)-Dauerinfusion von 0.1 mg/kg /Min. mittels der Messung der MDA-Produktion, Normalisierung am 7. Tag.

4.0 DISKUSSION

4.1 WIRKUNGSMECHANISMUS DES ASPIRINS. DAS VERHALTEN DER THROMBOZYTEN UND DER PROSTAGLANDINSYNTHESE.

Nach Gabe von Aspirin wird die Phosphorylase A und die Zyklooxygenase der Thrombozytenmembran gehemmt. Dadurch wird der Thrombozyt für einen längeren Zeitraum funktionsunfähig und verliert die Eigenschaft zu aggregieren. Der Einfluß des Aspirins auf die Prostaglandinsynthese besteht darin, daß die Arachidonsäure nicht weiter zum Prostaglandin G 2 und Prostaglandin H2 weiter verarbeitet werden kann.

Der geringere Anfall der genannten Prostaglandine führt zur Verminderung der Plättchen-Aggregation und kann eine wünschenswerte Vasodilatation in Arterien und Venen, insbesondere auch Coronararterien zur Folge haben.

Bei geringerer Dosierung von Aspirin ist ein gegenregulativer Mechanismus bekannt, der dazu führt, daß die in anderen Körpergeweben produziereten Prostaglandine die primären Wirkungen des Aspirins auf den Thrombozyten rückgängig machen können. Die entscheidende Möglichkeit, in dieses Gleichgewicht zugunsten der Prostaglandine oder richtger zuungunsten der Thromboxane einzugreifen, besteht darin, durch Aspirin oder andere aggregationshemmende Stoffe eine dosisabhängige Wirkungsdauer speziell an den Plättchen zu erzielen.

Unter dem Einfluß von Aspirin wird die Plättchenzyklooxygenase durch irreversible Azetylierung für den Rest der Plättchenlebensdauer gehemmt, da Plättchen ihre Zyklooxygenase nicht neu synthetisieren können. Nur durch Thrombozytenneubildung kann demnach der o.a. Reversibilitätsprozeß erklärt werden.

4.2 PHARMAKOKINETIK DER AZETYLSALIZYLSÄURE BEI PARENTERALER APPLIKATION DES LYSINSALZES (ASPISOL (R) DER AZETYLSALIZYLSÄURE (ASS)

Mit dem Verfahren von O`DEA und Mitarbeiter (52 a) bietet sich die Möglichkeit, enzymatisch ablaufende Hydrolysen bei gleichzeitiger Extraktion von Azetylsalizylsäure aus dem Plasma zu unterbrechen. Dadurch kann über die eigentlich vorhandene Azetylsalizylsäure-Konzentration in der Meßprobe eine exakte Aussage gemacht werden; denn nach den bisher gemachten Erfahrungen bei der Konzentrationsbestimmung von Azetylsalizylsäure hat Vollblut starke hydrolytische Eigenschaften (36,40,58), die für einen Abbau von Azetylsalizylsäure zu Salizylsäure sorgen. Aus diesem Grunde erschien es sinnvoll, die Untersuchungen mit Plasma durchzuführen.

Konzentrationsbestimmungen der Azetylsalizylsäure im Plasma (von VOSS und Mitarbeiter 94 c) zeigten, daß bereits 2 Minuten nach intravenöser Injektion von 500 mg ASS (=1000 mg des Lysinsalzes des ASS) das Konzentrationsmaximum der ASS mit 51,24 ug /ml im Plasma nachweisbar war.

Die Halbwertzeit der Salizylsäure betrug bei intravenöser Gabe der ASS etwa 3 Stunden und stimmt damit mit Angaben anderer Untersucher überein (47a). Die Halbwertzeit von Azetylsalizylsäure wurde anhand von Untersuchungen von von VOSS (94c) mit 8 Minuten berechnet und unterschied sich von den ermittelten Werten von ROWLAND und Mitarbeiter (75a,75b) mit 13 - 19,5 Minuten.

Ziel einer Dauerinfusion von Azetylsalizylsäure über 1 Stunde war es, das Konzentrationsmaximum über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten und gegebenenfalls mit der wesentlich geringeren Dosis dennoch theoretisch einen Plasmaspiegel ähnlich der einmaligen Gabe von 500 mg ASS zu erreichen.

4.3 THROMBOZYTEN-AGGREGATION NACH PARENTERALER APPLIZIERTER AZETYLSALIZYLSÄURE

Die Azetylsalizylsäure führt zur Hemmung der Thrombozyten-Aggregation im in vitro-Test. Der Hemmungsmechanismus ist noch relativ unbekannt; dies gilt insbesondere für das Verhalten in vivo. Die vorgelegte Studie sollte mit sog. indirekten Kinetik-Beobachtungen Hinweise zum Geschwindigkeitsablauf der hemmenden Wirkung von ASS auf die Thrombozytenfunktion erbringen.
Arachidonsäure ist die Schlüsselsubstanz für die Prostaglandinsynthese (6,30). Sogenannte zyklische Endoperoxyde (25,29,97) beeinflussen die Thrombozyten-Aggregation (s.Abb. 6).

Ein Teil der Prostaglandine induziert die Aggregation (TXA2,PGG2, PGH2) und verfestigt die Thrombozyten-Aggregate, ein anderer Teil (PGI2, PGD2, PGE2) verhindert die Aggregation (25,52a,59,91) bei gleichzeitiger Vasodilatation-Wirkung in allen Arterien und Venen außer der Pulmonalarterien.

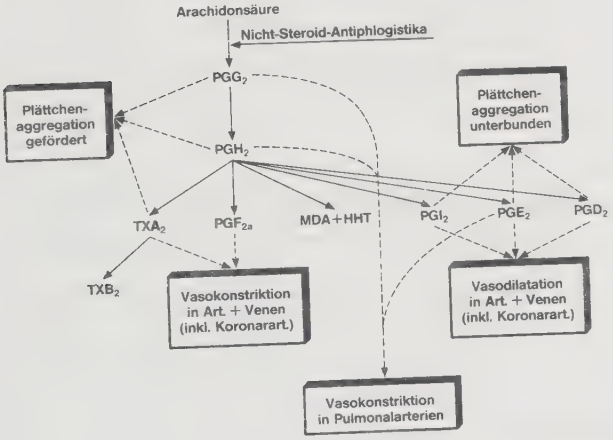

Abb.: 6

Zusammenhang von Arachidonsäuremetaboliten zu den wichtigsten Grundwirkungen (der Arzneimittelbrief 14, 1980, 12 modif.). (26)

Nach intravenöser Injektion von ASS, und der damit verbundenen weit höheren ASS-Konzentration im Plasma als nach oraler Gabe gleicher Dosis war der Hemmungseffekt bei den ADP-induzierten Thrombozyten-Aggregationen nach Untersuchungen von von VOSS (94a) nicht sicher nachweisbar. Besonders auffällig war in diesen Untersuchungen die Reversibilität der Aggregationskurven. Viel eindeutiger war, bezogen auf die Normalwerte, die Hemmung der kollagen-induzierten Thrombozyten-Aggregation; insbesondere dann, wenn sie von einer Blutprobe stammte, die 60 Minuten nach der Injektion abgenommen war.

Bei Beachtung des Normbereiches der kollagen-induzierten Aggregation lassen sich Hemmeffekte, hervorgerufen durch ASS, nur in den ersten Stunden nach oraler Applikation nachweisen. Die kollagen-induzierte Aggregation ist als Test in diesem Fall nicht sensitiv genug, um über längere Zeit die erwünschten Effekte der Azetylsalizylsäure auf die Aggregation zu kontrollieren.

Den Gegensatz zu dieser Annahme konnte SCHÖNDORF (80) bei einem ähnlichen Versuchsaufbau 15 Minuten nach intravenöser Applikation der ASS ebenfalls einen Hemmeffekt nachweisen, während darüber hinaus VINAZZER und Mitarbeiter (93) berichteten, daß die Hemmung der kollagen-induzierten Aggregation nach intravenöser Injektion in ihren Versuchen eindeutig war. Dasselbe zeigte K.STUART (85a) und berichtete, daß die Normalisierung der Aggregation erfolgte 7 Tage nach Absetzen einer Dosis von 300 mg ASS, wobei die ersten Hemmeffekte 15 Min. nach oraler Applikation beobachtet werden konnten.

Nach BURCH und Mitarbeiter (17) erfolgt nach oraler Applikation von 325 mg ASS eine 89%ige Hemmung der Cyclooxygenase der Thrombozyten, wobei die Hemmung für 2 Tage besteht, daher auch die Annahme, daß auch die Cyclooxygenase der Megakaryozyten gehemmt wird, die Normalisierung des Enzyms erfolgt sonst nach etwa 8,2 +- 2 Tagen.
Wir nahmen daher an, daß die der Applikation von ASS folgende Normalisierung der kollagen-induzierten Aggregation auf die Neubildung funktionsfähiger Thrombozyten zurückzuführen ist, die nach einmaliger ASS-Gabe später wieder zur Verfügung stehen.

Um zum Hemmungsmechanismus Informationen liefern zu können, wurden über einen Zeitraum von 1 Stunde ASS intravenös in Form einer Dauerinfusion appliziert und wie im Ergebnisteil 3.1 - 3.1.2 dargelegt, in engmaschiger Reihe Meßparameter erhoben. Dabei zeigte es sich, daß in der Gruppe II nach ca. 8 Minuten und bei der Faktor 10 niedrigerer Dosierung
(0.01 mg/kg/min) in der Gruppe III nach ca. 30 Minuten das Wirkungsoptimum erreicht war, und dieses unter dem Einfluß der Dauerinfusion nur geringfügig verändert bis zum Ende der Untersuchung weiterbestand. Demnach ist gegenüber oraler Applikation gleichwertiger Dauer, also höherer Mengen, ein vergleichbares Verhalten der primären Hämostase zu beobachten.
Dies unterstützt die Beobachtungen von SCHWARZ et.al.(81), sowie BURCH et.al. (17), die nach Gabe von nur geringen Mengen ASS einen hemmenden Effekt auf die Thrombozyten-Aggregation im in vitro-Test beobachteten.
Somit käme der Dauerinfusion mit geringeren Mengen bei der Behandlung von Störungen der primären Hämostase bei akuten Krankheitsbildern (Infarktpatient, Emboliepatient) eine größere Bedeutung zu.

4.4 DIE AZETYLSALIZYLSÄURE UND DIE MALONYLDIALDEHYD-PRODUKTION VON THROMBOZYTEN

Mit der Bestimmung der Malonyldialdehyd-Produktion von Thrombozyten steht ein wichtiger Thrombozytenfunktions-Test zur Verfügung, da mit ihm eine indirekte Aussage über die Verfügbarkeit von Arachidonsäure und -als besonders wichtig anzusehen - auch über die Prostaglandinsynthese von Thrombozyten getroffen werden kann.

In der klinischen Praxis hat dieser Test nach den Publikationen von KEENAN und Mitarbeiter (39), MALMSTEN und Mitarbeiter (52b), MONCADA und Mitarbeiter (59), STUART (86b) und v.VOSS (94a,b) eine besondere Bedeutung.
Die Bestimmung der Malonyldialdehyd-Produktion von Thrombozyten muß im Zusammenhang mit der Messung der Plättchenfaktor 3 Verfügbarkeit (v.VOSS 57,94a) gesehen werden. Die Möglichkeit zur Messung dieser Metaboliten der Thrombozyten beruht auf die Tatsache, daß aus dem Phospholipoidkomplex unter Wirkung der Phospholipase-A Arachidonsäure verfügbar gemacht wird.

Die Produktion von Malonyldialdehyd durch die Thrombozyten (s.Abb. 10) erfolgt im Zusammenhang mit der Prostaglandinsynthese. Als Schlüsselsubstanz für die Prostaglandinsynthese gilt die Arachidonsäure. Unter der Einwirkung von Phospholipase-A als auch Calcium-Ionen wird die Arachidonsäure aus dem Phospholipoidkomplex verfügbar gemacht, um dann selbst unter dem Einfluß von NADPH2 als

auch O2 sowie Cyclooxygenasen zu zyklischen Endoperoxyden umgeformt zu werden. Malonyldialdehyd entsteht bei diesem letzten Schritt der Prostaglandinsynthese (s.Abb.10).

Die Peroxydation von Arachidonsäure wie auch anderer vielfach ungesättigter Fettsäuren findet in jeder intakten Zelle statt. In -vitro als auch in-vivo scheinen Kollagen und Adrenalin und andere Substanzen die Prostaglandinsynthese von Thrombozyten zu fördern.

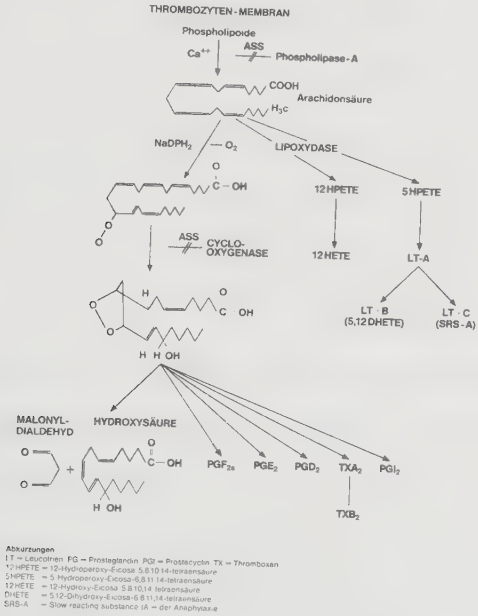

Abb.: 7

Beziehungen zwischen Plättchenfunktion und Prostaglandinsynthese (nach v.VOSS (94a) und der Arzneimittelbrief (26), modif.).

Da es nach STUART und Mitarbeiter (86b) gelang, auf dem Wege über die MDA-Produktion, die Überlebenszeit der Thrombozyten zu messen, fand dieser Thrombozytenfunktionstest zunehmendes Interesse (24,94a, 94c,95) bei der Überprüfung des Hemmm-Mechanismus aufgrund der Gabe gerinnungswirksamer Medikamente - "Nicht-Steroid-Antiphlogistika" -und besonders der Azetylsalizylsäure.
Es besteht Übereinstimmung darin, daß diesem Test ein wichtiger Platz bei der Diagnostik von angeborenen und besonders auch erworbenen Störungen der primären Hämostase zukommt.

In der vorgelegten Studie zeigte sich unter dem Einfluß einer Dauerinfusion von ASPISOL (R) in der Gruppe I und II entsprechend der jeweiligen Dosis (siehe Ergebnisteil Absatz 3.1 und 3.1.2) ein Abfall der Malonyldialdehyd-Produktion der Thrombozyten.

Es wird darauf hingewiesen, daß die applizierte Dosis von 0.01 mg/ kg / Min. über den gesamten Zeitraum der Infusion die MDA-Produktion sicher hemmen konnte. Dies geschah mit abfallender Tendenz bis auf minimale Werte. Diese relativ kleine Dosis (42 mg für Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg - ca. 30 mg / m2 Körperoberfläche verglichen mit der Einzeldosis) kann besonders in der Pädiatrie von Bedeutung sein. In der Literatur (O'BRIEN,I.R.(60a,60b),WOOD, L.(98), PARETI und Mitarbeiter (66), J.W.BURCH und Mitarbeiter (17),der Jahre 1977 - 1980 wurden Erwachsenen Einzeldosen von ca. 20 - 100 - 375 mg ASPIRIN (R) angegeben, die mit einer deutlichen MDA-Produktionshemmung verbunden waren.

Damit ergäbe sich für die Behandlung von Patienten mit gestörter primärer Hämostase möglicherweise ein neuer Aspekt. Man könnte mit relativ geringen Dosen in Form einer Dauerinfusion etwa gleiche Wirkungen hervorrufen wie mit einmaliger oraler viel größerer ASS-Applikation. Somit würde die bereits in Absatz 1.1 geschilderte Gefahr der Hämorrhagien, insbesondere lokal im Magen und Darmtrakt an klinischer Relevanz abnehmen können.

Nach wie vor uneingeschränkte Indikation zur Gabe von Aspirin sind in der Erwachsenenheilkunde die Thrombose-Prophylaxe bei Shunts (PARETT and Mit. 66), die cerebralen (LA TORRE und Mitarbeiter (43) und pulmonalen Embolien, die koronaren Herzerkrankungen (MASERI und Mitarbeiter (53), RÖHRER und Mitarbeiter (72) und Vasopathien mit Thrombose hier besonders die Folgen des Diabetes mellitus (HULUSCHKA und Mitarbeiter (35). Aus dem chirurgischen Bereich wird über den postoperativen Einsatz nach großen orthopädischen Operationen (STULBERG und Mitarbeiter (87) und im Anschluß an die Implantation von Herzklappenprothesen (SEBENIG und Mitarbeiter (77) berichtet.

In der Pädiatrie wird neben der antipyretischen Wirkung auch der Einfluß auf die Gerinnung genutzt. Schwere Krankheitsbilder, wie die Myokarditis und die Folgen (Polyglobulie, intravasaler Faktorverbrauch) eines cyanotischen Herzfehlers, können suffizient mit Aspirin behandelt werden. Hierbei wird von der geringeren Dosis in der Pädiatrie eine besondere Behandlung erwartet bei gleichem Wirkungsoptimum. In der letzten Zeit hat das Aspirin in der Behandlung des KAWASAKI-Syndroms mit Koronarveränderungen im Kindesalter bis hin zum Herzinfarkt eine ganz entscheidende Bedeutung erlangt (42).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorgelegte Studie zeigt, daß unter Dauerinfusion von Azetylsalizylsäure (ASPISOL (R)) eine Dosis des Medikamentes von 0.01 mg / kg / min. in der Lage ist, die gleichen Wirkungen hervorzurufen wie die relativ hohe Dosis von ca. 500 mg Aspisol als einmalige Gabe i.v. appliziert.

Bereits 2 Minuten nach Beginn der intravenösen Applikation von 0.1 mg / kg / min. Aspisol (R) konnte die Hemmung der Kollagen-indizierten-Aggregation nachgewiesen werden. Die maximale Aggregationshemmung nach 60 Minuten betrug 43 %.

Bei der Gabe von 0.01 mg / kg / Min. wurde zuerst eine Hemmung der Kollagen-induzierten-Aggregation 8 Min. nach Beginn der Infusion beobachtet. Hier betrug die maximale Aggregations-Hemmung 60 %.

Empfindlicher reagierte die Malonyldialdehyd-Produktion von Thrombozyten. Bei der Dauerinfusion von 0.1 mg / kg / Min. 2 Min. nach Beginn der Applikation war eine 73 %-Hemmung nachweisbar. Die Hemmung nach 60 Minuten betrug 40 %. Unter Dauerinfusion von 0.01 mg / kg / Min. ASPISOL war ein 82 %iger Hemmefekt 2 Min. nach Beginn der Infusion nachweisbar. Nach 60 Minuten wurde eine Hemmung von 45 % nachgewiesen.

Weiterhin konnte 7 Tage nach Dauerinfusion von 0.1 mg / kg / Min. Aspisol (R) eine Normalisierung der MDA-Produktion beobachtet werden.

Die kollagen-induzierte Aggregation wurde als Meßparameter für die Zeitabläufe der primären Hämostase der Thrombozyten verwendet. Den Untersuchungen sind die ersten Ansätze zur Deutung des Geschwindigkeitsablaufes der Hemm-Mechanismen von Thrombozyten-Aggregationen unter dem Einfluß gerinnungshemmender Medikamente zu entnehmen. In weiterführenden Studien könnte die Frage geklärt werden, ob diese Mechanismen sogenannte Geschwindigkeitskonstanten in ihrem Zeitablauf enthalten.

Berücksichtigt wurde in der vorgelegten Arbeit, daß im Gegensatz zu in vitro Untersuchungen, insbesondere für das Testverfahren Malonyldialdehyd-Produktion durch den sogenannten Hydrolyse-Stopp nahezu die Beurteilung der in vivo Verhältnisse möglich wurde.

6. LITERATUR

1. ALI, M., CERSKUS, A.L., ZAMECNIK, J., McDONALD, J.W.D.
Synthesis of prostaglandin D 2 and Thromboxane B 2 by human platelets
Thromb. Res. 11 (1977) 485

2. ALI, M., McDONALD, I.W.D., THIESSEN, I.I., COATES, P.E.
Plasma Acytylsalicylate and Salicylate and platelet Cyclooxygenase activity following plain and enteric-coated Aspirin.
STROKE, 11. No 1 (1980) 9

3. ANDRASSY, K., MALLUCHE, H., BORNEFELD, H., COMBERG, M., RITZ, E., JESDINSKY, H., MÖHRING, K.
Prevention of p.o. clotting of a.v. Cimino fistulae with acetylsalicylic acid. Results of a prospective double blind study
Klin. Wochenschr. 52 (1974) 348

4. ARON, E., DELBARRE, B., JANKOWSKI, J.M.
L`aspirine soluble et injectable (acetylsalicylate de lysine)
Bull. Acad. Nat. Med. 154 (1970) 160

5. BARNETT, H.J.M., McDONALD, J.W.D., SACKETT, D:L.
Aspirin in stroke
Stroke 9. No. 4. (1978) 295

6. BERGSTRÖM, S., RYHAGE, R., SAMUELLSON, B., SJÖVAL, J.
The structure of prostaglandin E 1, F 1a and F 1b
J. Biol. Chem. 238 (1963) 3555

7. BONEY, B., SIE, P., CARANOBE, C., NOUVEL, C., BIERME, R.
Malondialdehyde (MDA) Re-appearance in human platelet
density subpopulations after a single intake of Aspirin
Trombosis Research 19, (1980) 609

8. BORN, G. V. R.
Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate
and its reversal
Nature 194 (1962) 927

9. BORN, G.V.R.
Quantitative investigationsinto the aggregation of blood platelets
J. Physiol. (London) 162 (1962) 67

10. BOUNAMEAUX, Y., CAUWENBERGE, H. van
Action de la cortison, de l` ACTH et du salicylate de soude sur les
thrombocytes et la coagulation sanguine
Sang. 25 (1954) 889

11. BOWIE, E.J.W., OWEN, E.J.
ASA, platelets and bleeding
Circulation 40 (1969) 765

12. BREDDIN, K., SCHARRER, I.
Acetylsalicylic acid and platelet function in:
Platelet adhesion and aggregation in thrombosis
Ed. Mammen et al.
Schattauer, Stuttgart 1970 241

13. BREDDIN, K., SCHARRER, I.
Über den Wirkungsmechanismus der Acetylsalicylsäure als
Hemmer der Thrombozytenaggregation
Verh. Dtcsh. Ges. Inn. Med. 76 (1970) 585

14. BREDDIN, K., GRUN, H., KRZYWANEK, E.J., SCHREMMER, W.P.
Zur Messung der "spontanen" Thrombozytenaggregation.
Plättchenaggregationstest.
III. MeßmethodIk
KLIN. WOCHENSCHR. 53 (1975) 81

15. BREDDIN, K., GRUN, H., KRZYWANEK, E.J., SCHREMMER, W.P.
On the measurement of spontaneous platelet aggregation.
The platelet aggregationstest.
III. Methods and first clinical results
Thromb. Haemost. 35 (1976) 669

16. BUCHANAN, M., HIRSH, J.
Assessment of Antithrombotic Drugs ex vivo and in vivo
9th Europ. Conf. Microcirculation, Antwerp 1976
Bibl. anat., No. 16 (1977) 208

17. BURCH, J., STANFORD, N., MAJERUS, P.
Inhibition of Platelet Prostagladin Synthetase by oral Aspirin.
The Journal of Clin. Investigation 61 (1978) 314

18. CATALAND, P., SMITH, B., MURPHIE, S.
Platelet Recovery from Aspirin Inhibition in vivo; Differing
Patterns under various Assay Conditions.
Blood 57 (1981) 99

19. CLAGETT, G.P., BRIER, D.F., ROSOFF, C.B., SCHNEIDER, P.B.,
SALZMANN, E.W.
Effect of aspirin on postoperative platelet kinetics and
venous thrombosis
Surg. Forum 25 (1974) 473

20. COCKBILL, S.R., HEPTINSTALL, S., TAYLOR, P.M.
A comparison of the abilitis of acetylsalicylic acid, flurbiprofen and indomethacin to inhibit the release reaktion and prostagladin synthesis in human blood platelets.
Br.J. Pharmac. 67 (1979) 73-78

21. COLLINS, E., TURNER, G.
Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy
Lancet II (1975) 335

22. CORBY, D.G.
Aspirion in Pregnancy: Maternal and Fetal Effects
Aspirin and Acetaminophen symposium, New York. Nov. 1977.

23. COTTY, V.F., EDERMA, H.M.
Method for direct measurement of acetylsalicylicacid in human blood
J. Pharm. Sci 58 (1969) 1477

24. DAHLE, L. K., HOLMAN, R.T.
Modified iodometric method forsemimicrodetermination of lipide peroxides
Anal. Chem. 33 (1961) 1960

25. DAKHIL, T., VOGT, W.J.
Hydroperoxides the active principles of polyunsaturated fatty acid preparations which cause intestinal muscle to contract
J. Physiol. (London) 160 (1962) 21 P

26. DER ARZNEIMITTELBRIEF 14, 1980, Nr. 12.
Prostagladine und andere Metaboliten der Arachidonsäure

27. DONE, A.
Aspirin Overdosage: Incidence, Diagnosis, and Management
Aspirin and Acetaminophen Symposium, New York Nov. 1977

28. DOUTHWAITE, A.H., LINTOTT, G.A.M.
Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach
Lancet II (1938) 1222

29. ERIKSSON, M.
Salicylate-induced fortal damage late in pregnancy
Acta Paediatr. Scand. Suppl. 211 (1971)

30. EULER, U.S. von, ELIASSON, R.
Prostaglandins
Academic Press, New York 8 (1967)

31. FEISSLY, R., LÜDIN, H.
Micorscope par contrastes du phase (III. Application a` l` Hematologie)
Rev. Hematol. 4 (1949) 481

32. FROM, D.
Salicylate and Gastric Mucosal Damage
Aspirin and Acetaminophen Symposium, New York, Nov. 1977

33. FUKAMI, M.H., HOLMSEN, H., BAUER, J.
Thrombin-induced oxygen consumption, malonyldialdehyde format on and seroton n secret on n human platelets
Biochim. Biophys. Acta 428 (1976) 253

34. GRAHAM, G.G., CHAMBION, G.D., DAY, R.O., PAULL, P.D.
Patterns of Plasma concentrations and urinary excretion
of salicylate in rheumatic arthritis
Clinical Pharmacology and Therapüeutics 22,4 (1977) 410

35. HALUSHKA, P.V., LURIE, D. and COLWELL, J.A.
Increased synthesis of Prostagladin-E-like material
by platelets from patients with diabetes melitus
N. Engl. J. Med. 297 (1977) 1306-1310

36. HARRIS, P.A., RIEGELMAN, S.
Influence of the route of administration on the area
under the Plasma concentration time courve
J. Pharm. Sci. 58 (1969) 71

37. JAFARI. E., SALEEM. A., SCHAIKT, B.S., DEMERS, L.M.
Effect of Aspirin on Prostagladin Synthesis by Human Platelets.
Prostagladins 12,5 (1976) 829

38. KALENDOVSKY, Z., AUSTIN, J., STEELE, P.
Increased Platelet Aggregability in young patients with stroke
Arch. Neurol. 32 (1975) 13

39. KEENAN, J.P., WHARTON, J., SHEPHERD, A.J.N., BELLINGHAM, A.J.
Defective platelet lipid peroxidation in myeloproliferative
disorders: a possible defect of prostaglandin synthesis
Br. J. Haematol. 35 (1977) 275

40. KELLERMEYER, R.W., TARLOW, A.R., BREWER, G.J., CARSON, P.E.
Hemolytic effect of therapeutic drugs
JAMA 5 (1962) 388

41. KINLOUGH-RATHBONE, R.L., REIMERS, H.K., MUSTARD, J.F.,PACKHAM, M.A.
Sodium arachidonate can induce platelet shape change
and aggregation which are independent of the release reaction
Science 192 (1976) 1011

42. KUSAKAVA, K
KAWASAKI DISEASE Diagnosis, Pathologie, Treatment and Epidemiologie.
Fortbildungsveranstaltung der Universitätskinderklinik Düsseldorf
(Juli 1981)

43. LA TORRE, E., PATRONO, C., FORTUNA, A., GROSSI BELLONI, D.
Role of Prostagladine F2a in human cerebral vasospasm.
J. Neurosurg. 41:293, 1974

44. LANDS, W.E.M., PITT, B.W., CULP, B.R.
Recent concepts on platelet function and dietary lipids
in coronary thrombosis, vasospasm and angina
Herr (1,1980) 34

45. LEONARDI, R., ALEXANDER, B., WHITE, F.
Prevention of Aspirin inhibition of platelet release by the fatty
acid precursor of platelet prostaglandins
Thrombosis Research 3 (1973) 327

46. LEVINE, P.H.
Platelet function tests: predictive value
N. Engl. J. Med. 292 (1975) 1346

47a LEVY, G.
Pharmacokinetics of salicylate elimination in man
J. Pharm. Sci 54 (1965) 959

47b LEVY, G.
Aspirin. Absorption rate and analgesic effect
Anesthesia and Analgesia Current Researches 44,6 (1965) 837

47c LEVY, G., TSUCHIYA, T.
Salicylate accumulation Kinetics in man
The new England Journal of Medicine 287, 9 (1972) 430

47d LEVY, G., GARRETTSON, L.K.
Kinetics of salicylate elimination by newborn infants
of mothers who ingested aspirin before delivery
Pediatrics 53 (1974) 201

47e LEVY, G.
Clinical Pharmacocinetics of Aspirin
Aspirin and Acetaminophen Symposium, New York, Nov. 1977

48. LEWIS, N., MAJERUS, P.W.
Lipid metabolism in human platelets.
II. De novo phospholipid synthesis and the effect of thrombin
on the pattern of synthesis
J. Clin. Invest. 48 (1969) 2114

49a LOEW, D., WELLMER, H.-U., BAER, U., MERGUET, H.,
RUMPF, P., PERSCH, W.F., MARX, F.J., BARY, S.M. von
Postoperative Thrombembolie-Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure
Dtsch. Med. Wochenschr. 99 (1974) 565

49b LOEW, D., VINAZZER, H.
Dose-dependent influence of acetylsalicylic acid on
platelet functions and plasmatic coagulation factors
Haemostasis 5 (1976) 239

50. LÜSCHER, E.F.
The role of platelets in the haemostatic mechanism
Simposio Internationale di Ematologia Pediatrica
Monza 10.-11. November 1977, Abstracts s.l

51. MASOTTI, G., GALANTI, G., POGGESI, L., ABBATE, R.
Differential inhibition of Prostacyclin produktion and platelet aggregation by Aspirin.
The Lancet (Dec.8 1979) 1213

52a MALMSTEN, C., HAMBERG, M., SVENSSON, J., SAMUELSSON, B.
Physiological role of an endoperoxide in human platelets: hemostatic defect due to platelet cyclo-oxygenase deficiency
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72 (1975) 1446

52b MALMSTEN, C., KINDAHL, H., SAMUELSSON, B., LEVY-TOLEDANO, S. TOBELEN, G., CAEN, J.P.
Thromboxane synthesis and the platelet release reaction in Bernard-Soulier syndrome, thrombasthenia Glanzmann and Hermansky-Pudlak syndrome
Br. J. Haematol. 35 (1977) 511

53. MASERI, A., L´ ABBATE, A., BAROLDI, G., CHIERCHIA, S., MARZILLI, M., BALESTRA, A.M., SEVERI, S., PARODI, O., BIAGINI, A., DISTANTE, A. and PESOLA, A.
Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. A conclusion derived from the study of "preinfarction angina".
N.Engl. J.Med. 299:1271-1277, 1978

54. REIMERS, H.J., GREENBERG, J., CARENAVE, J.P., PACKHAM, M.A., MUSTARD, J.F.
Atherosclerosis, Metabolic, Morphologic, and Clinical Aspects
Advances in experimental Medicine and Biology 82 (1977) 231

55. McMILLAN, R.M., MACINTYRE, D.E., GORDON, J.L.
Simple sensitive fluorimetric assay for malonyldialdehyde production by blood platelets
Thromb. Res. 11 (1977) 425

56. McPHERSON, J., ZUCKER, M.B.
Platelet retention in glass bead columns:
adhesion to glass and subsequent platelet-platelet interactions
Blood 47 (1976) 55

57. MEDICAL RESEARCH COUNCIL
Effect of aspirin on postoperative venous thrombosis
Lancet II (1972) 441

58. MÖHLENBRUCH, B.
Die in vitro Hydrolyse der Acetylsalicylsäure in menschlichen Organen und Geweben.
Dissertation Bonn 1974

59. MONCADA, S., HIGGS, E.A., VANE, J.R.
Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (Prostaglandin X), a potent inhibitor of platelet aggregation
Lancet I (1977) 18

60a O` BRIEN, J.R.
Platelet aggregation. Part II. Some results from a new method of study
J. Clin. Pathol. 15 (1962) 452

60b O'BRIEN, J.R.
Brief to the Editor
The Lancet (Febr. 1980) 372

61 O'DEA, K., PÜTTER, J., HOFFMEISTER, F.
Antinociceptive action and plasma levels of acetylsalicylic acid in the dog
Arzneim. Forsch. 25 (1975) 801

62. O'GRADY, J., MONCADA, S.
Aspirin : A paradoxical effect on bleeding-time.
The lancet (Oct. 1978) 780

63. OKAMURA, T., JAMIESON, G.A.
Platelet glycocalicin: a single receptor of platelet aggregation induced by thrombin or ristocetin
Thromb. Res. 8 (1976) 701

64. OKUMA, M., STEINER, M., BALDINI, M.
Studies on lipid peroxides in platelets
II. Effect of aggregating agents and platelet antibody
J. Lab. Clin. Med. 77 (1971) 728

65. PACKHAM, M.A., MUSTARD,J.F.
Clinical Pharmacology of platelets
Blood 50,4 (1977) 555

66. PARET, F.I., O' ANGELO, A., MANUCCI, P.M., SMITH, J.B.
Platelets and the Vessel Wall: How much Aspirin ?
The Lancet, (Febr. 1980) 371

67. PATRONO, C., CIABATTONI, G., PINCA, E., PUGLIESE, F., CASTRUCCI, G., DE SALVO, A., SATTA, M.A., PESCAR, B.A.
Low dose Aspirin and inhibition of Thromboxane b2 produktion in healthy subjects.
Thrombosis Research 17 (1980) 317

68. PINCKARD, R.N., HAWKINS, D., FARR, R.S.
In vitro acetylation of plasma proteins, enzymes and DNA by ASA
Natur 219 (1968) 68

69a QUICK, A.J.
Acetylsalicylic acid and hemorrhage
Lancet II (1966) 1134

69b QUICK, A.J.
Acetylsalicylic acid as a diagnostic aid in hemostasis
Am. J. Med. Sci. 26 (1967) 392

70. REIMERS, H.J., KINLOUGH- RATHBONE, R.L., CAZENAVE, J.P. SENYI, A.P., HIRSH, J., PACKHAMM M.A., MUSTARD, J.F.
In vitro and in vivo functions of thrombin-treated plantelets
Thromb. Haemost. 35 (1976) 151

71. REUTER, H., PODOLSAK, B., HAGEN, I., LINKER, H., STRÖDER, J., GROSS, R.
Investigations on the time dependance of platelet functions.
I. General methodical investigations
Thromb. Res. 3 (1973) 307

72. RÖHRER, H., GROH, R.
Über die Wirkung eines parenteral hochdosierten Thrombozytenaggregations hemmers bei frischen Myokardinfarkt.
Med. Welt bd 31 Herft 51/52 1980

73. ROSENBERG, J.C., SELL, L.
In vitro Evaluation of Inhibitors of platelet release and Aggregation
Arch. Surg. 110 (1975) 980

74. ROTH, G.J., MAJERUS, P.W.
The mechanism of the effect of aspirin on human platelets
1. Acetylation of a particulate fraction protein
J. Clin. Invest. 56 (1975) 624

75a ROWLAND, M., RIEGELMAN, S., HARRIS, P.A., SHOLKOFF, S D., EYRING, E.J.
Kinetics of acetylsalicylic acid disposition in man
Nature 215 (1967) 413

75b ROWLAND, M., RIEGELMAN, S.
Pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and salicylic acid after intravenous administration in man
J. Pharm. Sci 57 (1968) 1313

76. RUSSELL, F.A., DEYKIN, D.
The effect of thrombin on the uptake and transformation of arachidonic acid by human platelets
Am. J. Haematol. I 81976) 59

77. SEBENING, F., KLÖVEKORN, W.P., MEISNER., STRUCK, E.
Proceedings of the Symposium on BIOPROSTHETIC CARDIAC VALVES.
München 1979 Deutsches Herzzentrum.

78. SCHALLER, J.
Chronic Salicylate Administration in Juvenile Rheumatoid Arthritis: Aspirin " Hepatitis " and its Clinical Significance
Aspirin and acetaminophen Symposium, New York, Nov. 1977

79. SCHARRER, I., BREDDIN, K.
Zum Wirkungsmechanismus der Acetylsalicylsäure als Aggregationshemmer
Colfarit Sympostion II, Wuppertal, 1973

80. SCHÖNDORF, T.H.
Die Wirkung von Acetlysalicyl-Lysin auf die Thrombozytenfunction
Klin. Wochenschr. 53 (1975) 1125

81. SCHWARTZ, A.D.
A method for demonstrating shortened platelet survival
utilizing recovery from aspirin effect.

82a SEUTER, F.
Inhibition of platelet aggregation by acetylsalicylic
acid and other inhibitors
Haemostasis 5 (1976) 85

82b SEUTER, F.
Hemmung der Kollagen-induzierten Thrombozyten-aggregation
in vivo und in vitro unter besonderer Berücksichtigung von
Acetylsalicylsäure
Med. Welt 27 (N.F.) (1976) 1356

83. SILBERSTEIN, P.
Sodium valproate for the treatment of childhood epilepsies
Med. J. Aust. I (1977) 95

84a SMITH, J.B., Willis, A.L.
Aspirin selectively inhibitis prostaglandin production
in human platelets
Nature (New Biol.) 231 (1971) 235

84b SMITH, J.B., INGERMAN, G., KOCSIS, J.J., SILVER, M.J.
Formation of prostaglandine during the aggregation of human blood platelets
J. Clin. Invest. 52 (1973) 965

85a STUART, R. KENETH.
Platelet funktions studies in human beings receiving 300 mg of Aspirin per day.
J. Lab. Clin. Med. March 1970

85b STUART, K.R.
Platelet funktion studies in human beings receiving 300 mg of Aspirin per day.
J. Lab. Clin. Med. 75,3, (1979) 463

86a STUART, M.J., STOCKMAN, J.A., OSKI, F.A.
Acetylsalicylic acid (aspirin) inhibits platelet lipid peroxydation
J. Int. Res. commun. 2. (1974) 1384

86b STUART, M.J., MURPHY, S., OSKI, F.A.
A simple nonradioisotope technic for the determination of platelet lifespan
N. Engl. J. Med. 292 (1975) 1310

87. STULBERG, B.N., DORR, L.D., RANAWAT, C.S., WEKSLER, B.B., SCHNEIDER, R.
Platelet Activity (Malondialdehyde Produktion) after Orthopaedic Surgery : The Effect of Aspirin.
The J. of Bone and Joint Surgery 63-A No 2 1981

88. SZCZEKLIK, A., GRYGLEWSKI, R.J., GRODZINSKA, L., MUSIAL, J., SERWONSKA, M., MARCINKIEWICZ, E.
Platelet aggregability, Thromboxane A2 and Malonaldehyde formation following administration of Aspirin to man.
Thrombosis Research 15 (1979) 405

89. THIEL, E., DÖRNER, P., KUNZE, E., THIERFELDER, S.
Akute thrombozytopenische Purpura mit thrombozytären Antikörpern gegen Acetylsalicylsäure
Klin. Wochenschr. 51 (1973) 754

90. TEMPLE, A.
Pathophysiology of Aspirin Overdosage Toxicity, with implikations for Management.
Aspirin and Acetaminophen Symposium. New York Nov. 1977

91. TURNER, G., COLLINS, E.
Fetal effects of regular salicylate ingestion in Pregnacy.
Lancet II (1975) 338

92. VILLA, S., LIVIO, M., GAETANO, G.
The inhibitory effect of Aspirin on platelet and vascular Prostagladins in Rats cannot be completely dissociated.
Britisch Journal of Haematology 42 (1979) 425

93. VINAZZER, H., PÜTTER, J., LOEW, D.
Influence of intravenously administered acetylsalicylacid on platelet functions.
Haemostasis 4 (1975) 12

94a VOSS,H., von.
Präzisierung und Anwendung von Thrombozytenfunktionstests
in der Kinderheilkunde.
Westdeutscher Verlag, Opladen 1979

94b VOSS,H. von
Die Hemmung der Lipidperoxidation in den Thrombozyten
durch Acetylsalicylsäure (ASPIRIN) und Dipropylessigsäure
(ERGENYL)
Presentation in der "13 Arbeitstagung für Pädiatrische Forschung".
Klin. Wochenschr. 56 (1978) 474

94c VOSS, H. von
Pharmacokinetic investigetions in adult humans after
parenteral application of the lysine salt of acetylsalicylic acid.
Klin. Wochenschr. 56 (1978) 1119

94d VOSS, H. von, RICHTER, O., GÖBEL, U.
Methodische Untersuchungen zur Plättchenfactor-3-Verfügbarkeit
und Malonyldialdehyd-Produktion von Thrombozyten.
Praktische Anwendung der Thrombozytenfunktionsdiagnostik.
Georg Thiem Verlag (1980) 33

94e VOSS, H. von, BERGMANN, F., RICHTER, O., WEGENER, M., GÖBEL, U.
Spektralphotometrische Mrikomethode zur Bestimmung der
Malonyldialdehyd-Produktion von Thrombozyten.
Fibrinogen, Fibrin und Fibrinkleber. Nebenwirkungen der
Therapie mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten
F.K. SCHATTAUER Verlag (1980) 555

95. WAARTON, J., KEENAN, J.P.
Lipid peroxydation of human platelets : an assessment of its value measuring platelet life span and dysfunction in myeloproliferative disorders.
Clin. Sci. Mol. Med. 50 (1976) 6

96. WEISS, H.J., ALEDORT, L.M.
Impaired platelet/connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion
Lancet II (1967) 495

97. WILLIS, A.L.
Isolation of chemical trigger for thrombosis
Prostagladins 5 (1974) 1

98. Wood, L.
Dosage of Aspirin
JAMA 244, No 21 (Nov. 1980) 2414

99. ZUCKER, M. B., PETERSON, J.
Inhibition of adenosine diphosphate-induced secondary aggregation and other platelet functions by acetylsalicylic acid ingestion.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 127 (1968) 547

Für die freundliche Überlassung des Themas und die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten danke ich Herrn PD. Dr.von Voß

Lebenslauf

Am 06. Juni 1952 wurde ich als zweiter von drei Kindern des Offiziers Athanasios Rammos und seiner Ehefrau Sofia in Athen geboren.

Von 1958 bis 1970 besuchte ich die Grundschule und Gymnasium mit erfolgreichem Abschluß.

Von 1971 bis 1977 nach erfolgreichen Aufnahme-Prüfungen Medizinstudium an der Athener Universität. Während meines Studiums war ich 1 1/2 Jahre auf der Dialysestation einer Athener Klinik tätig. Am 30. Juni 1977 erhielt ich die Approbation als Arzt in Athen. Am 01.01.1978 begann ich mit der Weiterbildung zum Facharzt für Kinderheilkunde an der Kinderklinik Düsseldorf.

Seit 1977 bin ich mit der Lehrerin Sofia Ramos, geborene Travlos verheiratet.

Am 17. Dezember 1978 und am 24. Juli 1980 wurden unsere Söhne Thanos und Christos in Düsseldorf geboren.